

**Digitaliseinfluß auf die
Eiweißzusammensetzung des Myocards
bei experimenteller Herzhypertrophie**

Armin Utreras E.

Aus der medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Professor Dr. Walter Seitz

DIGITALISEINFLUSS
AUF DIE EIWEISSZUSAMMENSETZUNG DES MYOCARDS
BEI EXPERIMENTELLER HERZHYPERTROPHIE

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Armin Utreras E.
aus
Quito - Ecuador

1958



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Walter Seitz

Mitberichterstatter: Priv. Doz. Dr. H. Nowy

Dekan: Professor Dr. Walter Büngeler

Tag der mündlichen Prüfung: 10.6.1958

Einzelarbeit

Einzelarbeit über das Zusammenleben mit
den Großeltern

Einzelarbeit

Einzelarbeit

1. Die Eltern

Meinen Eltern

2. Die Großeltern

3. Die Eltern

4. Die Eltern

Einzelarbeit

1. Die Eltern

2. Die Eltern

3. Die Eltern

Einzelarbeit

Einzelarbeit

Einzelarbeit

Einzelarbeit

Einzelarbeit

INHALT

	Seite
Einleitung	1
Vorstellungen über die Digitaliswirkung und ihr Angriffspunkt	6
<u>Eigene Versuche</u>	9
Methodik	9
1. Die Operation	9
2. Präparation des Herzens	10
3. Eiweißfraktionierung	11
4. Eiweißbestimmung nach der Kjeldahlmethode	13
Ergebnisse	14
1. Normal-Tiere	14
2. Tiere mit Herzhypertrophie	16
3. Digitalisbehandelte Tiere mit Aorteninsuffizienz	18
Diskussion	33
Erklärungs-Versuch	39
Zusammenfassung	43
Literatur-Verzeichnis	45
Lebenslauf	49



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Einleitung

Wie wirkt Digitalis auf die Herzhypertrophie, wie beeinflußt es ihr Zustandekommen und ihre Entwicklung?

Dies sind sehr wichtige und interessante Fragen nicht nur in wissenschaftlicher Beziehung sondern auch von der praktischen Seite her, da es nicht gleichgültig ist, ob wir eine Digitalisierung erst dann vornehmen, wenn das kranke Herz insuffizient geworden ist oder ob wir die Droge schon prophylaktisch geben, so bald eine Herzerkrankung festgestellt worden ist, die zu einer Hypertrophie führen muß. Es gibt einige Arbeiten, die sich diesem Problem widmen, doch gehen die Meinungen sehr auseinander.

So will Kuschinski (1) gesehen haben, daß bei Ratten, die einem Schwimmtraining unterworfen wurden, durch Gaben von g oder k Strophantin jeweils vor Beginn des Trainings einer Herzhypertrophie entgegengewirkt wurde. Dasselbe will er mit dem embryonalen Herzextrakt "Corhormon" erreicht haben.

Cloetta (2), der mit Kaninchen arbeitete, die eine künstliche Aorteninsuffizienz hatten, kam zu ähnlichen Ergebnissen. Die Hasen, die chronisch digitalisiert wurden, bekamen eine viel geringere Hypertrophie als die unbehandelten.

Es wurde aber auch behauptet, daß die chronische Digitalisierung allein eine erhebliche Hypertrophie sogar am gesunden Herzen hervorrufen kann. Wenn sich dies als wahr erweisen würde, wäre sehr bemerkenswert, da nach klinischer Erfahrung Digitalis seine Wirkung nur am kranken bzw. insuffizienten Herzen entwickelt.

Hare (3), der mit gesunden Ferkeln, die digitalisiert wurden, experimentierte, zieht aus seiner Arbeit den Schluß, "daß die Untersuchung ein Entstehen von Herzhypertrophie durch Digitalis zu beweisen scheine, und die Anwendung der Droge bei Herzkranken direkt zur Entstehung einer kompensatorischen Hypertrophie beitragen kann".

Auch Whynn (4), der seine Versuche mit 16 Kaninchen durchführte (8 Digitalis-Tiere und 8 Kontrolltiere), kam zu einem ähnlichen Resultat und meint, daß Digitalis eine geringe Hypertrophie hervorruft. Es scheint aber zweifelhaft, ob das Mittel für eine Hypertrophie in

großem Maßstab bei Herzklappenfehlern mit verantwortlich zu machen ist. Caro (5) nimmt auf Grund seiner Versuche ebenfalls an, daß eine chronische Digitalisierung eine Herzhypertrophie verursachen kann.

Alle diese Autoren haben die Hypertrophie nur nach dem Herzgewicht beurteilt.

Lothar Wendt (6) untersuchte dagegen die Faserbreite des Myocards und kam auch zu der Folgerung, daß Digitalis hypertrophierend wirkt. Allerdings meint er, daß die Hypertrophie eines Herzens mit einem Klappenfehler z.B. geringer ist, wenn es mit Digitalis behandelt wird, als ohne Behandlung.

Nach Mezeler (7) verursacht eine 14-24tägige Gabe von 65-100 γ pro 100 g k Strophantin bei Ratten außer einer Nebennierenhypertrophie auch eine Gewichtszunahme des Herzens. Nach Mezeler soll diese Herzhypertrophie über eine vermehrte Ausschüttung von Glucocorticoiden zustandekommen, da auch Cortison diese hypertrophierende Wirkung am Herzen besitzen soll.

Wie wir aus dem oben Angeführten entnehmen können, gehen die Meinungen weit auseinander. Dies ist nicht sehr verwunderlich, da die meisten Autoren als Maßstab für die Hypertrophie nur das Herzgewicht genommen haben, und dieses sowie das Verhältnis zum Tiergewicht auch bei gesunden Tieren große Schwankungen zeigt.

Cloetta nahm z.B. als Vergleich das Verhältnis rechtes + linkes Nierengewicht/Herzgewicht.

Hare wog einfach alle seine Versuchsherzen und verglich sie mit dem Kontrollherzen.

Andere Autoren wiederum nehmen das Verhältnis Herzgewicht/1000 g Tiergewicht als Maßstab. Dieser Maßstab ist aber ziemlich unsicher, da ein sehr fettes Tier ein relativ kleineres Herz haben wird als ein etwas mageres Tier, wobei wir bei dem letzteren noch lange nicht von einer Herzhypertrophie sprechen können.

Wie schwierig es ist, eine Hypertrophie genau zu erkennen, zeigt uns auch die Tatsache, daß heute noch über den Begriff des Sportler-Herzens diskutiert wird.

Dies liegt wohl zum Teil daran, daß wir selten einen Sportler auf der Höhe seiner Leistung auf den Sectionstisch bekommen, aber auch daran,

daß beim Sportler, wenn auch sein Herz tatsächlich hypertrophiert ist auch seine Skelettmuskulatur durch das Training zunimmt und so das Verhältnis Herzgewicht/Körpergewicht gewahrt bleibt.

Wesentlich sicherer zu beurteilen ist unserer Ansicht nach eine bestehende Herzhypertrophie durch die Messung der Breite der einzelnen Herzmuskelfasern.

Bis heute nimmt man allgemein an, daß die Hypertrophie eines Herzens dadurch zustande kommt, daß die einzelnen Fasern an Dicke und Länge zunehmen, sich aber keine neuen Fasern bilden.

Sehr interessant in dieser Hinsicht sind die Studien Linzbachs (8). Er folgert aus seinen Untersuchungen, daß in einer gewissen Grenze von Gewichtsschwankungen des Herzens, die durch die verschiedene Arbeit der Menschen bedingt sind, es wahrscheinlich keine zahlenmäßige Zunahme der Herzmuskelfasern gibt, sondern diese nur an Dicke zunehmen.

Diese physiologische Hypertrophie, wie er sie nennt, sehen wir bei Herzen bis zu einem Gewicht von ungefähr 500 g. Wenn dieses Gewicht überschritten wird, können sich die verdickten Fasern auch teilen, und zwar der Länge nach, so daß sich ihre Zahl vermehrt.

Die Wichtigkeit dieser Entdeckung liegt darin, daß obwohl diese Fasern der "Physiologischen" und "Pathologischen" Hypertrophie morphologisch gleich sind, doch ihre dynamischen, metabolischen und vielleicht auch chemischen Eigenschaften sich unterscheiden könnten

Auch L. Wendt (6) untersuchte histologisch die Hypertrophie des menschlichen Herzens und kam zu folgendem Ergebnis:

1. Das Herz des Gesunden hat gleiche Faserbreite an Spitze und Basis beider Kammern.
2. Die Hypertrophie einer Kammer beginnt an den Muskelfasern der Spitze.
3. Erst bei fortschreitender Hypertrophie greift diese auch auf die Basis über.

An dem Vorgang der Herzhypertrophie scheint also etwas ganz Gesetzmäßiges zu liegen. In seiner Arbeit behauptet Wendt, daß man genau dieselbe Hypertrophie auch durch chronische Digitalisierung erzeugen kann, gibt aber, wie wir schon oben erwähnt haben, zu, daß wenn die Digitalisierung vor dem Eintreten der Dauerbelastung einsetzt, das Ausmaß der Hypertrophie geringer ist als ohne Digitalisierung.

A. Frank (11) stellte Versuche mit Meerschweinchen an, die er einem Schwimmtraining unterwarf, so daß ihre Herzen hypertrophierten. Er stellte fest, daß die Zahl der Muskelfasern und Kapillaren konstant ist. Die hypertrophen Herzen zeigen keine Faser- oder Kapillarneubildung, sie haben alle je Flächeneinheit weniger Fasern und Kapillare.

Bekanntlich wird die Hypertrophie aufgefaßt, als ein Versuch des Herzens, sich an neue, ungünstige Arbeitsbedingungen anzupassen. Es wäre deshalb von großem Interesse zu erfahren, wie sich die kontraktilen Elemente, also die Myofibrillen bei der Herzhypertrophie verhalten. Auch hier besteht noch keine volle Klarheit. So behauptet Albrecht (9) (zitiert nach 10): Die Größenzunahme der Zellen, die die Hypertrophie des Herzens hervorruft, beruht nicht auf einer Vergrößerung oder Vermehrung der kontraktilen Substanz. Am Anfang liegt vielmehr ausschließlich eine Vermehrung des nutritiven protoplasmatischen Anteils der Zellen vor.

Mönckeberg (10) und Aschoff und Tawara behaupten dagegen, daß in den Muskelfasern der hypertrophen Herzen die fibrilläre Substanz und die Kerne mindestens die gleiche Zunahme erfahren, wie das Sarkoplasma. Hypertrophe und normale Herzmuskelfasern unterscheiden sich nach ihnen histologisch bei reinen Fällen nur durch ihre Ausmaße, chemisch durch die Menge des koagulablen Eiweißes.

Nach Rothlin und R. Bircher (12) wird das System der parallel gerichteten Fibrillen der hypertrophischen Faser stark ausgebaut. Sie werden in der Regel immer dicker. Es kann aber zur beträchtlichen Vermehrung der Fibrillen kommen ohne Verdickung. Für den Stoffaustausch ist dieser Prozeß günstiger, da eine größere Oberfläche vorhanden ist.

Wir hätten also in der Untersuchung der Veränderungen, die die fibrilläre Substanz bei der Hypertrophie erfährt, eine viel genauere Vergleichsmöglichkeit zu den normalen Herzen und bekommen außerdem einen tieferen Einblick in das intime Geschehen.

Bis heute sind aber kaum Arbeiten darüber vorhanden, wie diese Fibrillen durch eine Digitalisbehandlung beeinflußt werden. Aber auch diese Methode hat ihre Nachteile, da sie sehr zeitraubend ist, und außerdem wissen wir nicht ob die Verdickung der Fibrillen nicht durch eine Quellung, also eine vermehrte Hydratation zustande kommt. Darum

scheint es uns von großer Bedeutung, die chemischen Veränderungen, vor allem der verschiedenen Eiweißfraktionen bei der Herzhypertrophie zu erfassen. Über dieses Thema ist bis heute noch sehr wenig veröffentlicht worden und die meisten Autoren begnügen sich mit einer Bestimmung des Gesamteiweißes, wo es doch sehr wichtig wäre, das Verhältnis der verschiedenen Eiweißkomponenten untereinander zu studieren, und vor allem das Verhalten des Actomyosinkomplexes zu erörtern.

Bekanntlich wird dem Actomyosin heute die größte Bedeutung bei dem Kontraktionsvorgang im Muskel beigemessen.

C. von Rzentkowski (13) untersuchte menschliche Herzen einmal bei Personen, die nicht an einer Herzkrankheit gestorben waren und andererseits bei Personen mit Hypertrophie des linken Ventrikels. Dabei ergab sich eine Vermehrung des Gesamteiweißes von 15,89 auf 16,18 bei den hypertrophen Herzen. Diese Vermehrung ist aber sehr gering, so daß er meinte, daß es sich wahrscheinlich um eine "quantitative Hypertrophie" und nicht um eine Zunahme der Eiweißkonzentration in der Muskelzelle handelt.

Emmerich und Domack (14) kamen auch an Leichenherzen zu dem Ergebnis, daß die absolute Menge des koagulablen Eiweißes bei der Herzhypertrophie stark vermehrt ist und bei Atrophie vermindert.

E. Benson (15) untersuchte das Actomyosin und sein Verhalten bei insuffizienten Herzen. Er arbeitete mit Hunden, die einen künstlichen Herzklappenfehler gesetzt bekamen. Nach ihm ist das Actomyosin bei insuffizienten Herzen im linken Ventrikel herabgesetzt und zwar von 5,65 g % auf 4,3.

Hier haben wir zwar schon eine Untersuchung des Actomyosins aber bei insuffizienten Herzen, und es wäre doch interessant zu erfahren, wie es sich bei hypertrophischen kompensierten Herzen verhält, und was uns interessiert, ob und wie es durch eine chronische Digitalisbehandlung beeinflusst wird. Daß Digitalis das Actomyosin beeinflusst, sei es direkt oder indirekt, ist sehr wahrscheinlich, beeinflusst es doch die Kontraktion des Herzens und diese ist wesentlich an das Actomyosin gebunden.

Actomyosin ist ein Komplex aus zwei Muskelproteinen, F Actin und Myosin. F Actin ist ein asymmetrisches faserförmiges Protein. Myosin ist auch faserförmig, aber nicht so lang wie das Actin.

Es gibt viele Theorien, die zu erklären versuchen, wie die Muskel-

kontraktion vor sich geht. Allen gemeinsam ist der Gedanke, daß die Kontraktion das Resultat einer Veränderung der Moleküle von einer langen und einer kurzen Form ist. Die Kontraktion und Streckung der Elementarfibrillen kommt dadurch zustande, daß die gestreckten Faserproteine sich vorübergehend falten und bündeln und daß anschließend die vorübergehenden Bindungen an den Falten wieder gelöst werden (Büchner (16)).

Dabei kommt dem ATP eine zentrale Bedeutung zu. Es bewirkt einerseits spezifisch die Kontraktion des Actomyosins, wird aber andererseits bei der Kontraktion in Adenosyndiphosphorsäure und ein Molekül Phosphorsäure gespalten, nach Szent Gyorgyi durch Actomyosin selbst, nach O. Meyerhof durch eine Adenosintriphosphatase, die vom Myosin leicht absorbiert wird. Die bei der Spaltung von Adenosintriphosphorsäure frei werdende Energie ermöglicht nach S. Gyorgyi die Streckung und Spannung der kontrahierten Faser. Alle anderen energetischen Prozesse dienen nach dieser Auffassung der Resynthese der Adenosintriphosphorsäure und ihrer energetischen Aufladung.

In unseren eigenen Versuchen wird untersucht, wie sich das Actomyosin und die anderen Eiweißfraktionen bei einer Herzhypertrophie verhalten und ob die Hypertrophie durch eine chronische Digitalisbehandlung beeinflusst werden kann.

Bevor wir uns aber unseren Versuchen und ihren Ergebnissen zuwenden, scheint es uns angebracht, etwas über die Digitalisglykoside, ihre Wirkung und mögliche Angriffspunkte zu erörtern.

Vorstellungen über die Digitaliswirkung und ihr Angriffspunkt

Ihre größte Wirkung entfalten die Digitalisglykoside am Herzmuskel, besonders am geschädigten oder insuffizienten Herzen; so wird die Kontraktilität des gesunden, suffizienten Herzens wenig oder gar nicht beeinflusst.

Die wichtigsten Wirkungen der Digitalisglykoside am insuffizienten Herzen sind: verstärkte Systole, dadurch wird das Restblut besser ausgeworfen und man kann ein erhöhtes Schlag- und Herzminutenvolumen nachweisen. Gleichzeitig finden wir eine Verkleinerung der Herzsilhouette. Weiterhin beobachtet man einen Abfall des Druckes im rechten Vorhof und

damit einen verminderten Venendruck. Digitalis führt außerdem zu einer Verlangsamung der Schlagfolge des Herzens, insbesondere zu einer Verlängerung der Diastole und einer verlängerten Gesamtruhepause des Herzens, unter Steigerung der restitutiven Vorgänge.

Man weiß noch nicht genau, wie diese Effekte im einzelnen vor sich gehen. Eines aber steht fest, daß die Digitalisglykoside die Arbeitsleistung des insuffizienten Herzens verbessert. Dies könnte entweder auf dem Wege einer besseren Energiebereitstellung, oder durch eine bessere Ausnutzung der vorhandenen Energie zustande kommen.

Neue Arbeiten zeigen (Rothlin (17)), daß unter der Glykosidwirkung die Arbeitsleistung des Herzens relativ stärker zunimmt als die Sauerstoffaufnahme, d. h. der Wirkungsgrad des Herzens wird verbessert. Dies geschieht, obwohl der Herzmuskelschnitt unter Digitaliseinwirkung seinen Sauerstoffverbrauch steigert. Rothlin meint auch, daß die Glykoside nicht die Bildung energiereicher Phosphate (Phosphorkreatin, Adenosintriphosphat), d. h. die Energiebereitstellung beeinflussen, sondern eher die Energieausnutzung erhöhen, möglicherweise durch einen verbesserten Abbau der Phosphate. Auch der Ionenaustausch ist sehr wichtig für eine normale Arbeit des Herzens. Dieser scheint auch durch Digitalis verändert zu werden. So sah S. Gyorgyi (nach Waser (18)) eine Hemmung des Kaliumeintritts in die Muskelfaser während der Erholungspause nach Glycosidverabreichung.

Moulin und Wildbrandt (nach Waser (18)) haben auch eine Hemmung des Calciumaustritts am arbeitenden Muskel gesehen. Intrazelluläres Calcium ist aber wichtig für eine rasche und vollständige Kontraktion der Muskelfasern.

Andere Untersuchungen zeigen auch, daß Digitalis eine Wirkung auf das Actomyosin besitzt. Es wurde experimentell von Waser (18) erwiesen, daß Actomyosin Herzglykoside bindet, und zwar ein Milligramm Actomyosin etwa $1\mu\text{g}$ Lanatosid A, oder $0,74\mu\text{g}$ k-Strophanthosid. Auch die Viskosität von Actomyosinlösungen wird durch Zusatz von Digitalis verändert, und zwar im Sinne einer Verminderung der Viskosität. Getrennte Myosin- und Actinlösungen verändern ihre Viskosität nach Glycosidzusatz nicht. Daraus geht hervor, daß die Wirkung einzig in einer Strukturveränderung des Actomyosinkomplexes besteht. Durch die Bindung wird dessen Form oder gegenseitiger Zusammenhang irgendwie verändert, z. B. können sich die Fadenmoleküle verkürzen und

dabei etwas an Dicke zunehmen. Waser meint, daß der Zustand und intermolekuläre Beziehungen zwischen den langen Fadenmolekülen wahrscheinlich durch Ladungsveränderungen beeinflusst wird. Dies kann sehr wohl durch eine Verschiebung der Ionenkonzentration verursacht sein.

Wir versuchen im folgenden zu klären, was für einen Einfluß eine chronische Digitalisierung auf die Herzhypertrophie hat.

Aus den oben angeführten Arbeiten kann man entnehmen, daß die Digitalisierung möglicherweise einer Hypertrophie entgegenwirkt, oder sie wenigstens nicht zu extremen Formen heranwachsen läßt. Es scheint so zu sein, daß eine mäßige Hypertrophie günstiger ist als eine sehr starke. Dies ist auch experimentell nachgewiesen worden. Beikert (19) untersuchte die Herzleistung bei Meerschweinchen, die eine Arbeitshypertrophie hatten, und kam zu dem Schluß, daß die Leistungsfähigkeit der Tiere mit nur geringer Arbeitshypertrophie signifikant höher war als bei Tieren mit großer Herzhypertrophie.

Eigene Versuche

Wie wir schon gesagt haben, scheint uns eine rein anatomische Betrachtung des Herzens zur Beurteilung einer Hypertrophie doch etwas unsicher. Deshalb haben wir in unseren Versuchen als erstes die Verhältnisse normaler Kaninchenherzen untersucht. Außer dem Herzgewicht und dem Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht, wurden auch verschiedene Eiweißkomponenten bestimmt. Als einer der wichtigsten Fraktionen betrachten wir das Actomyosin, da es doch das Substrat der Muskelkontraktion ist.

Als zweites untersuchten wir hypertrophe Herzen. Die Hypertrophie wurde durch einen künstlichen Herzklappenfehler verursacht. Wie dieser Fehler gesetzt wird, beschreiben wir später.

Zum Schluß haben wir Herzen von Tieren untersucht, die, nachdem sie den Klappenfehler gesetzt bekamen, unter einer chronischen, ungefähr sechsmonatigen Digitalisierung standen.

Methodik

1. Die Operation

Für unsere Untersuchungen benutzten wir Kaninchen, denen eine künstliche Aorteninsuffizienz gesetzt wurde. Dazu verwendeten wir durchwegs gesunde, junge männliche Kaninchen. Die Tiere werden mit 10 ccm 20 %igem Urethan i. v. betäubt, benötigten aber meistens während der Operation noch eine zusätzliche leichte Äthernarkose.

Die vordere Halspartie wird bis zum Brustbein rasiert und desinfiziert. Es wird ein Kontroll-EKG abgenommen. Unter sterilen Kautelen wird die Carotis freigelegt und in einer Länge von ca. 2 cm präpariert. Haltefäden werden angelegt. Cranial und caudal wird das Gefäß abgeklemmt und durch einen Einschnitt der Perforator eingeführt.

Der Perforator besteht aus einer ca. 20 cm langen, 2 mm breiten Kanüle, die an ihrem distalen Ende gezahnt ist. In die Kanüle kommt noch ein Mandrin, der die gezahnte Spitze ein wenig überragt. Der Perforator dient gleichzeitig zur Druckmessung.

Nachdem der Perforator in die Carotis eingeführt worden ist, wird er mitsamt Mandrin herzwärts vorgeschoben, bis der Klappenwiderstand fühlbar wird. Nun wird der Mandrin einige Millimeter zurückgezogen und die Klappe mit der scharfen Spitze des Instrumentes durchtrennt.

Vor der Perforation wird der Druck in der Carotis gemessen, nach der Perforation im linken Ventrikel und anschließend wieder in der Aorta bzw. Carotis.

Auf diese Weise haben wir die Gewähr, daß wir tatsächlich einen Herzfehler gesetzt haben und können am diastolischen Druckabfall sein Ausmaß schätzen.

Die Kanüle wird herausgenommen, das Gefäß ligiert, die Wunde genäht. Die Tiere bekommen noch einige Tage nach der Operation Penicillin. Sie erholen sich meistens sehr schnell und die Operationssterblichkeit ist fast gleich null. Hat man allerdings mehr als eine Klappe beschädigt, so daß die Blutdruckamplitude zu groß wird, sterben die Tiere meistens nach einiger Zeit.

Nach ungefähr sechs Monaten wurden die Tiere seziert. Vor der Tötung, in Urethan-Narkose, wird nochmals der Druck in der linken Carotis gemessen.

Methode zur quantitativen Eiweißbestimmung am Kaninchenherz

Als Untersuchungsmaterial verwendeten wir den Herzmuskel eines in Diastole fixierten Kaninchenherzens.

2. Präparation des Herzens

Die Kaninchen werden gewogen und anschließend mit 10 ccm 20 %igem Urethan i. v. narkotisiert. Vor der Eröffnung des Thorax wird noch ein Elektrokardiogramm, und bei den Tieren mit dem Herzvitium ein Phonogramm aufgenommen.

Der Brustkorb wird eröffnet und mit einem elektrischen Druckelement (Statham) die Blutdruckwerte festgestellt. Das Herz wird entnommen und mit-

tels einer an der Aorta befestigten Kanüle durchgespült, und zwar solange bis die letzten Blutreste ausgeschwemmt worden sind. Die Temperatur der 0,2 % Glukose enthaltenden Tyrode-Lösung beträgt ca. 30°C . Auf diese Weise präparierte Herzen schlagen nach der Isolierung noch einige Zeit weiter.

Die Fixierung geschieht in Diastole. Das Herz wird auf mit Filterpapier abgedecktem Seesand gelegt und anschließend mit einer großen Zahl von in flüssigem Stickstoff gekühlten Stahlnadel durchbohrt und in flüssigen Stickstoff getaucht. Das Herz wird dann von den Nadeln gelöst und bis zur Weiterverarbeitung auf Trockeneis gelagert.

Dieser ganze Vorgang hat den Zweck, das Herz möglichst rasch und möglichst tief zu unterkühlen, da man auf diese Weise weitgehend chemische Veränderungen post mortem vermeiden kann. Zur Weiterverarbeitung wird das Herz möglichst vollständig von Fett und Bindegewebe befreit und nur so weit erwärmt, daß es sich eben schneiden läßt. Für unsere Versuche haben wir nur den linken Ventrikel verwendet.

3. Eiweißfraktionierung

Fraktion A 1 = Gesamtstickstoff

Wir nehmen ca. 200 mg Herzpulver, hergestellt in einem mit Trockeneis gekühlten Mörser. Dieses Pulver wird direkt in den Kjeldahlkolben überführt und verascht.

Fraktion A 2 = Nicht-Eiweiß-Stickstoff

Zu ca. 200 mg Herzpulver werden 7,5 ccm Weberlösung hinzugefügt und in dem Homogenisator (Potter) solange verarbeitet, bis keine Muskelreste mehr sedimentieren. Dies dauert ungefähr 5-10 Minuten. Der Inhalt wird in ein anderes Glas umgefüllt und der Homogenisator mit 7,5 ccm 0,6 mol. KCl + ATP nachgespült. Diese Spülflüssigkeit wird auch in das Glas getan und das Ganze 24 Stunden zur Extraktion im Kühlschrank stehen gelassen.

Die 0,6 mol. KCl-Lösung + ATP muß jedesmal frisch hergestellt werden: 70 ccm 0,6 mol. KCl + 20 mg ATP (Dinatrium Adenosin -5-Triphosphat).

Der Homogenisator muß eisgekühlt werden, ebenfalls müssen die

beiden Lösungsmittel eisgekühlt sein.

Nach 24 Stunden werden der Extraktionslösung 15 ccm 40 %iger Tri-chloressigsäure zur Enteiweißung beigelegt. Das Ganze wird eine halbe Stunde stehen gelassen und dann in einen Kjeldahlkolben abfiltriert und anschließend verascht. $(A\ 1 - \text{Fraktion minus } A\ 2 - \text{Fraktion}) \cdot 6,25 = \text{Gesamteiweiß}$.

Berechnung A

1 ccm n/10 NaOH = 1,4 mg N

1 ccm n/10 NaOH = $1,4 \cdot 6,25 = 8,75$ mg Eiweiß

x ccm n/10 NaOH = $x \cdot 8,75$ mg Eiweiß,

d.h. in y mg Herzpulver sind $x \cdot 8,75$ mg Eiweiß, also sind $x \cdot 8,75 \cdot \frac{1000}{y}$
Gesamteiweiß in 1 g Herz.

Fraktion B = Stickstoff des gesamtlöslichen Eiweißes

Ca. 1500 mg Herzpulver werden mit 10,5 ccm Weberlösung homogenisiert und dann mit 10,5 ccm 0,6 mol. KCl + ATP (Konzentration wie oben) nachgespült. Auch dieser Ansatz bleibt über Nacht im Kühlschrank zur Extraktion stehen.

Nach 24 Stunden wird die Lösung auf 45 ccm mit 0,6 mol. KCl verdünnt und dann 10 min. niedertourig zentrifugiert. Es bleibt meist an der Oberfläche eine dünne Festschicht, die mit einer Kapillare abpipettiert werden muß. Dann wird das Ganze in die Becher der Kältezentrifuge übergeführt und 30 min. bei 16000 Touren zentrifugiert. Eine evtl. Fettschicht muß dann wieder abgesaugt werden.

Von der wasserklaren Lösung werden $2 \cdot 10$ ccm zur dritten Kjeldahlbestimmung benutzt. Dies ergibt uns den gesamtlöslichen Stickstoff (N der Fraktion B - Stickstoff der Fraktion A 2) mal 6,25 = gesamtlösliches Eiweiß.

Berechnung B

1500 mg sind in 45 ccm enthalten.

In 10 ccm sind 333,3 mg enthalten.

Eiweiß in 1 g Herz = $\frac{x \cdot 8,75 \cdot 1000}{333,3}$

Fraktion C = Actomyosin

Die restlichen 22 ccm des 24 Stundenextraktes mit Weberlösung + ATP werden zur Actomyosinbestimmung verwendet. Zweimal je 10 ccm werden mit je 40 ccm Eis-Aquabidest aufgewirbelt und mit 0,5 n Essigsäure auf PH 6,8 gebracht. Man sieht sofort, das Actomyosin als eine Trübung im ganzen Glas ausfallen. Nun wird 15 min. lang, ungefähr bei 4500 Umdrehungen in der min., zentrifugiert. Dann wird das Wasser, unter Neigen des Zentrifugenglases vollständig abgesaugt. Der Niederschlag wird noch zweimal mit Eis-Aquabidest gewaschen. Es bleibt eine gallertige weiße Masse als Rückstand. Dieser wird mit 4 ccm 2 mol. KCl gelöst und in den Kjeldahlkolben übergeführt. Dann spült man noch zweimal mit je 3 ccm 2 mol. KCl nach und tut auch diese Spülflüssigkeit in den Kolben.

Zusammensetzung der Lösungen

1. Weberlösung	0,6 mol. KCl	44,730 g)	
	0,004 NaHCO ₃	3,360 g)	pro Liter
	0,01 Na ₂ CO ₃	1,060 g)	
2.	0,6 mol. KCl-Lösung	44,750 g	/ Liter
3.	2 mol. KCl-Lösung	149,10 g	/ Liter
4.	Trichloressigsäure	40 %	

4. Eiweißbestimmung nach der Kjeldahlmethode

Die zu untersuchende Substanz wird in den Kjeldahlkolben getan, in dem sich 1-2 g von einem Selengemisch, das als Katalysator fungiert, befinden.

Anschließend fügt man 3 ccm konzentrierter H₂SO₄ zum Veraschen zu. Der Kolben wird nur so lange auf die Gasflamme gestellt, bis sich der Inhalt in eine durchsichtige, leicht grünliche Flüssigkeit verwandelt hat. Dies dauert von 30 min. bis zu 2 Stunden und mehr, je nach Flüssigkeitsmenge und Salzgehalt der zu untersuchenden Substanz. Am längsten dauert es bei der Bestimmung des eiweißfreien Stickstoffs, am kürzesten bei dem Gesamtstickstoff.

Nach der Veraschung läßt man den Kolben erst an der Luft abkühlen, später unter fließendem Wasser. Dann werden 10 ccm Aquabidest hinzugefügt

und nochmals unter fließendem Wasser abgekühlt. Nun ist der Inhalt des Kolbens zum Überdestillieren fertig.

Der Destillierkolben der Kjeldahlanlage, in dem sich leicht angesäuertes Aquabidest + Methylorange befindet, wird zum Kochen gebracht. Am anderen Ende der Anlage befindet sich die Vorlage, die genau 10 ccm $n/10$ HCl mit 3 Tropfen Rest-N-Indikator enthält. Nun gießen wir in den Kjeldahlkolben 10 ccm 33 %igen NaOH (pro Analysisi) und hängen ihn sofort an die Anlage. Wir lassen nun 10 min. destillieren und dann 3 min. nachdestillieren. Das Titrieren geschieht gegen $n/10$ NaOH. Die $n/10$ HCl und die $n/10$ NaOH müssen sehr genau gemessen werden, da hier schon sehr kleine Ungenauigkeiten beträchtliche Fehler bei der Eiweißbestimmung hervorrufen können.

Ergebnisse

1. Normal-Tiere

Wir untersuchten (zusammen mit Tenderich (23), dessen Arbeit bald erscheint) 11 normale Kaninchenherzen und kamen zu den Ergebnissen, die in der Tabelle Nr. 1 zusammengefaßt sind.

Wie aus der Tabelle zu entnehmen ist, hatten wir ein durchschnittliches Herzgewicht von 8,67 g, ein Ventrikelgewicht (links + rechts) von 7,13 g und ein Verhältnis Herzgewicht (g) / Tiergewicht (kg) von 2,35. Die Blutdruckamplitude betrug im Durchschnitt 25 mm Hg.

Die einzelnen Fraktionen verteilten sich im Durchschnitt wie folgt:

Gesamteiweiß	12,48 g %
Lösliches Eiweiß	6,90 g %
Actomyosin	2,43 g %
Unlösliches Eiweiß	5,67 g %
Lösliches nicht-kontraktilen Eiweiß	4,48 g %

Tabelle 1

Normal - Tiere

Tier Nr.	Tier-Gew. g	Herz-Gew. g	Ventrikel- Gew. g	Herzgew. g Tiergew. kg	Ges. Eiw. g %	Lösl. Eiw. g %	Actomyos. g %	Unlös. Eiw. g %	Lösl. nicht kont. Eiw. g %	Druck- Ampl. mm Hg
1	-	9,20	7,60	-	11,08	-	2,52	-	-	
2	-	11,25	9,20	-	14,15	5,53	2,07	8,62	3,46	
3	3,770	9,80	7,60	2,60	11,30	6,52	2,09	4,78	4,43	
4	3,900	9,60	7,90	2,45	12,29	6,92	2,40	5,37	4,52	
5	4,100	9,00	7,60	2,20	11,04	5,92	2,62	5,12	3,30	
7	2,800	7,45	6,50	3,0	11,20	7,43	3,01	3,77	4,42	
8	2,600	8,70	7,50	3,30	11,30	6,70	1,99	4,60	4,71	
9	3,790	9,57	7,55	2,50	12,84	6,82	2,43	6,02	4,39	
10	2,600	5,65	4,67	2,15	14,71	8,30	2,57	6,41	5,73	
11	3,150	6,49	5,22	2,05	14,85	8,01	2,62	6,84	5,39	
M		8,67	7,13	2,53	12,48	6,90	2,43	5,67	4,48	25

2. Tiere mit Herzhypertrophie

Für unsere Untersuchungen standen uns 8 Tiere zur Verfügung. Bei den meisten konnte man schon makroskopisch eine erhebliche Vergrößerung des Herzens feststellen.

Die Werte, die wir bei diesen Tieren erhalten haben, können aus Tabelle 2 entnommen werden. In dieser Serie betrug das durchschnittliche Herzgewicht 12,70 g, das Ventrikelgewicht 10,52 g, das Verhältnis Herzgewicht (g) / Tiergewicht (kg) = 3,56. Die Blutdruckamplitude war im Durchschnitt 55 mm Hg. Um eine noch sicherere Kontrolle der Hypertrophie zu haben, wurden die Herzen auch histologisch untersucht, und zwar Papillarmuskel des linken Ventrikels. Bei dieser Untersuchung ergab sich, daß die Hypertrophie durch die Dickenzunahme der einzelnen Fasern zustande kommt. Die Kerne sind relativ weniger geworden, dafür aber größer als die der normalen Fasern. (In unserem Falle kann man also sagen, daß die Herzhypertrophie dadurch zustande gekommen ist, daß die einzelnen Fasern hypertrophieren.)

Als Mittelwerte der Eiweißfraktionen ergab sich:

Gesamteiweiß	12,94 g %
Lösliches Eiweiß	6,44 g %
Actomyosin	3,09 g %
Unlösliches Eiweiß	6,51 g %
Lösliches nicht-kontraktils Eiw.	3,44 g %

Wenn wir diese Zahlen mit denen der Normalherzen vergleichen, erhalten wir die Tabelle 3. Hier sind die Mittelwerte der Normalherzen und die der hypertrophischen Herzen gegenübergestellt.

Die Aorteninsuffizienz hat also eine Herzhypertrophie verursacht wie man aus dem Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht entnehmen kann. Bei den Normaltieren betrug dieses Verhältnis 2,35 und bei den Tieren mit der Aorteninsuffizienz 3,56, war also erheblich erhöht; ebenso sind die Absolutwerte deutlich erhöht.

Wenn wir die Tabelle 3 anschauen, fällt uns am meisten die Erhöhung des Actomyosinanteiles auf, das um 27,2 % gesteigert ist. Gleichzeitig ist das nichtkontraktile lösliche Eiweiß um 23,2 % vermindert, während sich das Gesamteiweiß kaum verändert hat. Dies würde bedeuten, daß die Hypertrophie der Herzmuskelfasern in diesem Fall nicht gleichmäßig und harmonisch verläuft, sondern daß die kontraktile Substanz auf Kosten der nichtkontraktilen vermehrt ist, während sich der Gesamteiweißgehalt der Faser nicht verändert.

Tabelle 2

Unbehandelte Tiere mit Aorteninsuffizienz

Tier-Nr.	Tier-Gew. g	Herz-Gew. g	Ventrikel Gew. g	Herzgew. g Tiergew. kg	Ges. Eiw. g %	Lösl. Eiw. g %	Actomyos. g %	Unlösl. Eiw. g %	Lösl. nicht kont. Eiw. g %	Druck-Ampl. mm Hg
217	2.920	10,15	7,40	3,50	13,83	6,52	3,55	7,31	2,97	59
220	3.400	13,40	11,00	4,00	11,81	6,31	2,76	5,50	3,55	43
222	3.400	15,00	12,70	4,40	12,01	6,01	2,51	6,00	3,50	65
221	3.650	15,10	12,50	4,15	11,80	5,26	2,93	6,54	2,33	67
224	3.750	14,20	11,70	3,80	13,04	5,79	3,17	7,25	2,62	57
234	3.700	11,70	9,90	3,15	12,36	6,29	3,22	6,07	3,07	47
235	4.320	12,20	10,57	2,80	14,02	7,62	3,41	6,40	4,21	63
238	3.600	9,75	8,43	2,70	14,65	7,65	3,14	7,00	4,51	43
M		12,70	10,52	3,56	12,94	6,44	3,09	6,51	3,44	55

17

Tabelle 3

	Normal - Herzen		Hypertroph. unbeh. Herzen		Änderung der Anteile am Feuchtgewicht
	Anteil am Feuchtgew.	Anteil am Gesamteiweiß	Anteil am Feuchtgew.	Anteil am Gesamteiweiß	
Gesamteiweiß	12,48	100	12,94	100	+ 3,6 %
Lösl. Eiweiß	6,9	55,3	6,44	49,7	- 6,07 %
Actomyosin	2,43	19,6	3,09	23,9	+ 27,2 %
Unlösl. Eiweiß	5,67	44,6	6,51	50,4	+ 14,8 %
nicht-kontrakt. Eiw. (lösl.)	4,48	35,9	3,44	26,6	- 23,2 %

Dies entspricht ungefähr den Beobachtungen Mönckebergs (10), daß die Myofibrillen der hypertrophischen Fasern vermehrt sind.

Nachdem, was wir in unseren Versuchen sehen, könnte man sagen, daß die Hypertrophie, die wir in diesem Falle vor uns haben, den Versuch des Herzens darstellt, die vermehrte Leistung durch die Zunahme der kontraktilen Substanzen auszugleichen und zu bewältigen. Ob dieser Vorgang das Ideale ist, oder bis zu welcher Grenze, kann man nicht sagen, denn es könnte ja sein, daß diese vermehrten kontraktilen Substanzen mit der Zeit nicht mehr genügend Nahrungsstoffe bekommen können, da ja das Sarkoplasma nicht im gleichen Verhältnis zunimmt.

Auf jeden Fall scheint es so zu sein, daß das hypertrophische Herz die vermehrte Arbeit zum Teil dadurch vollbringt, daß es seine kontraktilen Bestandteile erhöht. Dieses vermehrte Actomyosin würde aber auch mehr Energie benötigen um sie in Spannung umzuwandeln.

Nach V. v. Weizsäcker (20) steht es ziemlich fest, daß bei der Einzelkontraktion des Herzens nicht der ganze verfügbare Vorrat an Energie in Spannung umgesetzt bzw. aufgebraucht wird. Vielmehr kann der Herzmuskel jederzeit mehr aus dem Überschuß an vorhandener Energie in äußere Arbeit umsetzen.

Diese überschüssige Energie könnte sich das hypertrophe Herz zunutze machen um kompensiert zu bleiben. Es ist aber natürlich, daß ein solches Herz ständig näher an seiner Akomodationsgrenze arbeiten muß.

3. Digitalisbehandelte Herzen mit Aorteninsuffizienz

Für diese Versuche standen uns 5 Kaninchen zur Verfügung. Das Aortenvitium wurde in der schon angeführten Form gesetzt. Nach der Operation bekamen die Tiere täglich ein Zwanzigstel ($1/20$) mg Digitoxin subkutan für die Dauer von ungefähr 6 Monaten. Diese Menge kann man als eine therapeutische Dosis ansehen. Sie beträgt bezogen auf s Tiergewicht weniger als $1/20$ der Letaldosis. Die Tiere zeigten auch keine Nebenerscheinungen. Das EKG gab keinen Anhaltspunkt für eine Schädigung und keine Digitalisveränderungen am aV-Intervall und ST-T-Segment. Die Kaninchen wurden im Käfig gehalten und bekamen alle die gleiche Behandlung und Nahrung um möglichst einheitliche Bedingungen zu schaffen.

Es ist auffällig, daß die Tiere, die mit Digitalis behandelt wurden, we-

entlich mehr an Gewicht zunahmen als diejenigen, die keines bekamen. Nur das Tier Nr. 233 hatte etwas an Gewicht verloren.

Diese Beobachtung stimmt auch mit derjenigen von Hare (3) überein, der auch bei seinen Versuchen feststellte, daß die Digitalis-Tiere schwerer waren als die Kontrolltiere. Es wäre noch zu klären, welche Ursache diese Gewichtszunahme hat.

Es ist denkbar, daß die durch Digitalis verursachte rationelle Herzarbeit ein besseres Gedeihen der Tiere ermöglicht. Es könnte aber auch über einen hormonalen Mechanismus geschehen, da Digitalis Beziehungen zu verschiedenen Drüsen zu haben scheint. So will Metzeler (7) nach Gaben von k-Strophantin bei der Ratte eine Nebennierenhypertrophie erzielt haben.

Tier Nr. 230

Operiert am 18.7.1957

Gewicht vor Operation 2500 g

Digitalisdosis 0,05 mg pro Tag

Carotis-Druck vor Operation 121/94 mm Hg

im linken Ventrikel 121/0 mm Hg

Carotis-Druck nach Operation 103/66 mm Hg

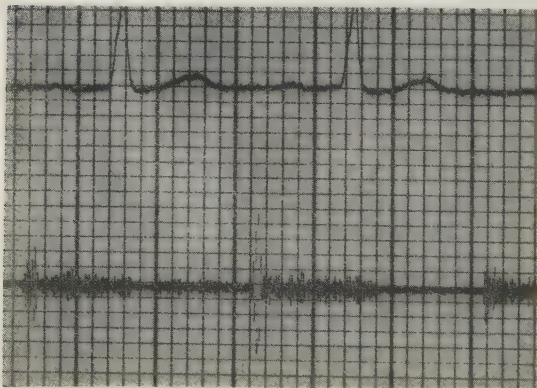
Carotis-Druck vor Tötung 140/85 mm Hg

Schallkurve nach Operation

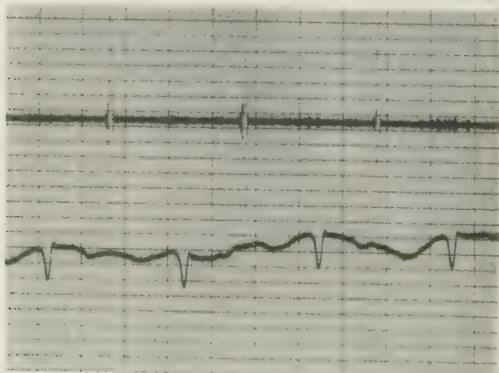
getötet am 21.1.1958

Gew. bei Tötung 4000 g

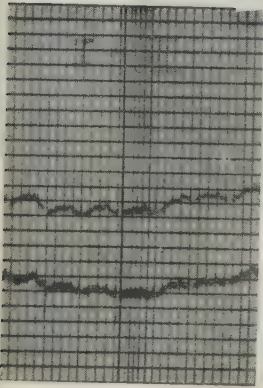
Gesamtmenge ca. 7,75 mg



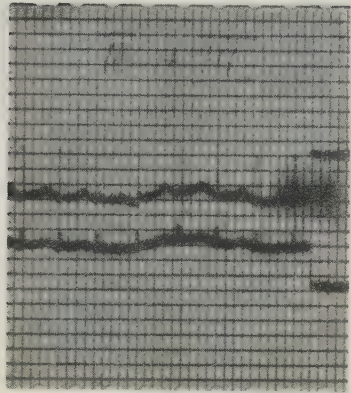
Normales Phono



EKG vor Operation



EKG vor Tötung



Herzgewicht 9,55 g

Ventrikelgewicht (links + rechts) 8,05 g

Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht = 2,4

Eiweißzusammensetzung:

Gesamteiweiß	11,81 g	% des Feuchtgewichts	
Lösliche Proteine	6,17 g	%	" "
Actomyosin	2,63 g	%	" "
nicht-kontraktile lösl. Proteine	3,54 g	%	" "
nicht-lösliche Proteine	5,64 g	%	" "

Tier Nr. 233

Operiert am 18.7.1957

getötet am 21.1.1958

Gewicht vor Operation 2950 g

Gew. bei Tötung 2500 g

Digitalisdosis 0,05 mg pro Tag

Gesamtmenge 7,75 mg

Carotis-Druck vor Operation 120/97 mm Hg

im linken Ventrikel 120/0 mm Hg

Carotis-Druck nach Operation 106/85 mm Hg

Carotis-Druck vor Tötung 108/45 mm Hg

Herzgewicht 12,35 g Ventrikelgewicht 10,55 g

Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht = 4,9

Eiweißzusammensetzung:

Gesamteiweiß	12,55 g	% des Feuchtgewichts	
Lösliche Proteine	6,83 g	%	"
Actomyosin	2,63 g	%	"
nicht-kontraktile lösl. Proteine	4,20 g	%	"
nicht-lösliche Proteine	5,72 g	%	"

Tier Nr. 228

Operiert am 17.7.1957

Getötet am 28.1.1958

Gewicht vor Operation 2200 g

Gew. bei Tötung 4000 g

Digitalisdosis 0,05 mg pro Tag

Gesamtmenge 7,75 mg

Carotis-Druck vor Operation 104/80 mm Hg

im linken Ventrikel 107/0 mm Hg

Carotis-Druck nach Operation 104/61 mm Hg

Carotis-Druck vor Tötung 144/74 mm Hg

Herzgewicht 10,40 g

Ventrikelgewicht 8,6 g

Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht = 2,6

Eiweißzusammensetzung:

Gesamteiweiß	12,78 g	% des Feuchtgewichts	
Lösliche Proteine	7,00 g	%	"
Actomyosin	3,15 g	%	"
nicht-kontraktile lösl. Proteine	3,85 g	%	"
nicht-lösliche Proteine	5,78 g	%	"

Tier Nr. 218

Operiert am 12.7.1957	Getötet am 28.1.1958
Gewicht vor Operation 3650 g	Gew. bei Tötung 4300 g
Digitalisdosis 0,05 mg pro Tag	Gesamtmenge ca. 7,75 mg
Carotis-Druck vor Operation	-
linker Ventrikel nach Operation	89/0 mm Hg
Carotis-Druck nach Operation	80/28 mm Hg
Carotis-Druck vor Tötung	119/75 mm Hg
Herzgewicht 15,4 g	Ventrikelgewicht 13,0 g
Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht = 3,6	

Eiweißzusammensetzung:

Gesamteiweiß	12,91 g	% des Feuchtgewichts	
Lösliche Proteine	7,06 g	%	"
Actomyosin	2,62 g	%	"
nicht-kontraktile lösl. Proteine	4,44 g	%	"
nicht-lösliche Proteine	5,85 g	%	"

Tier Nr. 232

Operiert am 18.7.1957	Getötet am 4.2.1958
Gewicht vor Operation 2900 g	Gew. bei Tötung 5340 g
Digitalisdosis 0,05 mg pro Tag	Gesamtmenge 7,75 mg
Carotis-Druck vor Operation	103/82 mm Hg
linker Ventrikel	103/0 mm Hg
Carotis-Druck nach Operation	105/69 mm Hg
Carotis-Druck vor Tötung	135/50 mm Hg
Herzgewicht 15,34 g	Ventrikelgewicht 13,74 g
Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht = 2,9	

Eiweißzusammensetzung:

Gesamteiweiß	12,68 g % des Feuchtgewichts
Lösliche Proteine	7,38 g % " "
Actomyosin	2,89 g % " "
nicht-kontraktile lösl. Proteine	4,49 g % " "
nicht-lösliche Proteine	5,30 g % " "

Zur besseren Übersicht haben wir die Werte in der Tabelle 4 zusammengefaßt.

Im Durchschnitt erhalten wir also ein Herzgewicht von 12,60 g, ein Ventrikelgewicht von 10,78 g und ein Verhältnis Herzgewicht (g) / Tiergewicht (kg) von 3,28 g. Die durchschnittliche Blutdruck-Amplitude betrug 61 mm Hg. Gesamteiweiß 12,55

Unlösliches Eiweiß 5,66

Lösliches Eiweiß 6,89

Actomyosin 2,78

Diese Werte müssen wir nun mit denen der normalen und der hypertrophischen unbehandelten Herzen vergleichen. (Siehe Tabelle 5)

Daraus ergibt sich also als wichtigste Veränderung gegenüber den Normalherzen, daß das Actomyosin um 14,5 % angestiegen ist, während das nicht-kontraktile Eiweiß um 8 % zurückgegangen ist. Das Gesamteiweiß ist nur um 0,5 % angestiegen, hat sich also kaum verändert.

Es ist auch bemerkenswert, daß die Herzen deutlich hypertrophisch sind. So haben wir bei den Normaltieren ein mittleres Herzgewicht von 8,67 g und ein Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht von 2,53, während die Digitalistiere ein mittleres Herzgewicht von 12,60 g und ein Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht von 3,28 aufweisen.

Digitalis hat also in unserem Falle das Herzgewicht kaum beeinflusst, was in scheinbarem Widerspruch zu den meisten bisherigen Versuchen steht.

Wenn wir nun die Werte der Digitalis-Tiere mit denen der hypertrophischen unbehandelten vergleichen, sehen wir, daß bei diesen das Actomyosin höher angestiegen ist als bei den behandelten.

Aus der Tabelle 5 entnehmen wir, daß das Actomyosin der Digitalis behandelten Tiere mit Aorteninsuffizienz um 10 % niedriger ist als bei den unbehandelten. Das nicht-kontraktile lösliche Eiweiß wiederum ist bei den ersteren um 19,7 % höher.

Tabelle 4

Digitalistiere mit Aorteninsuffizienz

Tier-Nr.	Tier-Gew. g	Herz-Gew. g	Ventrikel-Gew. g	Herzgew. g Tiergew. kg	Ges. Eiw. g %	Lösl. Eiw. g %	Actomyos. g %	Unlösl. Eiw. g %	Lösl. nicht kont. Eiw. g %	Druck- Ampl. mm Hg.
230	4.000	9,55	8,05	2,40	11,81	6,17	2,63	5,64	3,54	55
233	2.500	12,35	10,55	4,90	12,55	6,83	2,63	5,72	4,20	63
228	4.000	10,40	8,60	2,60	12,78	7,00	3,15	5,78	3,85	59
218	4.300	15,40	13,00	3,60	12,91	7,06	2,62	5,85	4,44	44
232	5.340	15,34	13,74	2,90	12,68	7,38	2,89	5,30	4,49	85
M		12,60	10,78	3,28	12,55	6,89	2,78	5,66	4,12	61 ⁸⁵

Tabelle 5

	Normal-Herzen		Hypertroph. Herzen + Digit.		Änderung gegen Normal des An- teiles a. Feucht- gewicht		Änderung gg. Hyper- troph. unbeh. des Anteiles a. Feuchtgew.	
	Anteil am Feuchtgew.	Anteil am Gesamteiweiß	Anteil am Feuchtgew.	Anteil am Gesamteiweiß				
Gesamteiweiß	12,48	100	12,55	100	+ 0,5 %	- 3 %		
Lösl. Eiweiß	6,90	55,3	6,89	54,9	- 0,2 %	+ 7 %		
Actomyosin	2,43	19,6	2,78	22,2	+ 14,5 %	- 10 %		
Unlösl. Eiweiß	5,67	44,6	5,66	45,1	- 0,2 %	- 13 %		
Lösl. nicht-kontrakt. Eiweiß	4,48	35,9	4,12	32,8	- 8 %	+ 19,7 %		

Wir sehen auch hier, daß die Gesamteiweißwerte sich kaum verändert haben, vielmehr haben sich die Werte der einzelnen Fraktionen untereinander verschoben.

Was das Herzgewicht betrifft, so ist es mit und ohne Behandlung praktisch gleich, nur das Verhältnis Herzgewicht/Tiergewicht ist bei den Behandelten mit 3,28 etwas niedriger, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß die Tiere viel mehr an Gewicht zugenommen haben.

Statistische Analyse der Meßergebnisse ¹⁾

In Tabelle I stellten wir die statistischen Parameter der Stichproben aus den einzelnen Tiergruppen zusammen, und zwar bedeutet N die Zahl der untersuchten Tiere, $\bar{x}$ den empirischen Mittelwert, s^2 die empirische Varianz und s die empirische Streuung.

Zur Entscheidung der Frage, ob zwischen den Tiergruppen insgesamt statistisch wesentliche Unterschiede bestehen, führten wir für jede der Eiweißarten eine zweifache Varianzanalyse durch, deren Ergebnisse wir in Tabelle II in der üblichen Weise wiedergeben. Nur beim Actomyosin und beim nicht-kontraktilen Eiweiß ergab sich, daß die Tiergruppen sich verschieden verhalten.

Der aus der "Varianz zwischen den Tiergruppen" und der "Varianz innerhalb der Tiergruppen" errechnete Varianz-Quotient $F_{\text{emp.}}$, die ihm zukommende Freiheitsgrade n_1 und n_2 sowie der Wert F_p dem bei der zugehörigen F -Verteilung die Überschreitungswahrscheinlichkeit p ($p = 1\%$ bzw. $p = 0.1\%$) entspricht, sind für die beiden genannten Fälle im Anschluß an die Varianzanalysen angegeben.

Zur Entscheidung der Frage zwischen welchen der Tiergruppen beim Actomyosin bzw. beim nicht-kontraktilen Eiweiß speziell ein Unterschied besteht, wendeten wir im Anschluß an die Varianzanalyse den t -Test an, dessen Ergebnisse wir in Tabelle III zusammenstellten.

$t_{\text{emp.}}$ bedeutet hierin den aus den beiden Stichproben errechneten t -Wert, n die Zahl der Freiheitsgrade der zugehörigen t -Verteilung und t_p denjenigen Wert t , dem die (zweiseitige) Überschreitungswahrscheinlichkeit p zukommt. Der Prüfung legten wir die "Varianz innerhalb der Tiergruppen" aus der Varianzanalyse zugrunde.

1) Durchgeführt von Herrn Dipl. Math. K. Liebrich

Gesichert ist in beiden Fällen nur der Unterschied zwischen den Normaltieren (N) und den hypertrophierten Tieren (H). Bei einseitiger Fragestellung ist der Mittelwertsunterschied zwischen den Normaltieren (N) und den hypertrophierten, mit Digitalis behandelten Tieren (HD) bei Actomyosin schwach gesichert; ebenso bei nicht-kontraktilen Eiweiß der Mittelwertsunterschied zwischen den hypertrophierten (H) und den hypertrophierten, mit Digitalis behandelten Tieren (HD).

(Die Irrtumswahrscheinlichkeit beträgt bei der einseitigen Fragestellung bekanntlich die Hälfte derjenigen der zweiseitigen Fragestellung.)

Die Homogenität zwischen den entsprechenden Varianzen der einzelnen Tiergruppen, welche die Voraussetzung für die Anwendbarkeit der Varianzanalyse ist, konnte überall, mit der einzigen Ausnahme der löslichen Eiweiße, als bestehend angesehen werden, wie die Anwendung des Bartlett-Tests ergab.

Im Hinblick auf die Inhomogenität der Varianzen beim löslichen Eiweiß und der damit zumindest theoretisch verbundenen Unzulässigkeit der Varianzanalyse, prüften wir nochmals den Mittelwertsunterschied zwischen den Tiergruppen H und HD für das lösliche Eiweiß mittels des normalen t-Tests.

Es ergab sich, daß dieser Unterschied schwach gesichert ist.

($n = 11$; $t_{\text{emp.}} = 2^{\circ}809$ $t_{0.05} = 2^{\circ}201$; $p = 5^{\circ}0 \%$)

Ein Vergleich mit den Normaltieren führt, bedingt durch deren große Varianz für das lösliche Eiweiß in keinem Falle zu einer Sicherung der Mittelwertsunterschiede.

Tabelle I

	Normal				Hypertrophie				Hypertrophie und Digitalis			
	N	$\bar{x}$	s^2	s	N	$\bar{x}$	s^2	s	N	$\bar{x}$	s^2	s
Gesamt-Eiweiß	10	12.48	2.4446	1.563	8	12.94	1.2386	1.113	5	12.55	0.1867	0.432
Lösl. Eiweiß	9	6.91	0.8126	0.901	8	6.43	0.7002	0.837	5	6.89	0.2008	0.448
Actomyosin	10	2.43	0.0973	0.312	8	3.09	0.1158	0.340	5	2.78	0.0549	0.234
Unlösl. Eiweiß	9	5.73	2.0816	1.443	8	6.51	0.4164	0.645	5	5.66	0.0460	0.214
Lösl. nicht-kontrak- tiles Eiweiß	9	4.48	0.6115	0.782	8	3.34	0.5634	0.751	5	4.10	0.1634	0.404

Tabelle IIGesamt-Eiweiß

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Innerhalb der Tiergruppen	20	31°4183	1°5709
Zwischen den Tiergruppen	2	1°0295	0°5147
Gesamt-Varianz	22	32°4478	1°4749

Lösl. Eiweiß

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Innerhalb der Tiergruppen	19	12°2058	0°6424
Zwischen den Tiergruppen	2	1°1162	0°5581
Gesamt-Varianz	21	13°3220	0°6344

Actomyosin

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Innerhalb der Tiergruppen	20	1°9061	0°0953
Zwischen den Tiergruppen	2	1°9224	0°9612
Gesamt-Varianz	22	3°8285	0°1740

$$n_1 = 2; \quad n_2 = 20; \quad F_{\text{emp.}} = 10^{\circ}09; \quad F_{0^{\circ}001} = 9^{\circ}95$$

Unlös1. Eiweiß

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Innerhalb der Tiergruppen	19	19° 7518	1° 0395
Zwischen den Tiergruppen	2	3° 3328	1° 6664
Gesamt-Varianz	21	23° 0846	1° 0993

$$n_1 = 2; \quad n_2 = 19; \quad F_{\text{emp.}} = 1^{\circ} 60; \quad F_{0^{\circ} 05} = 3^{\circ} 52$$

Löslichesnicht-kontraktils Eiweiß

Art der Varianz	n	SAQ	MAQ
Innerhalb der Tiergruppen	19	9° 4893	0° 4994
Zwischen den Tiergruppen	2	5° 5826	2° 7913
Gesamt-Varianz	21	15° 0719	0° 7177

$$n_1 = 2; \quad n_2 = 19; \quad F_{\text{emp.}} = 5,59; \quad F_{0^{\circ} 05} = 3^{\circ} 52; \quad F_{0^{\circ} 01} = 5^{\circ} 93$$

Tabelle IIIActomyosin

Verglichene Tiergruppen	n	t _{emp.}	t _p	p
N - H	20	4°387	3°850	0°1 %
N - HD	20	2°070	2°086	5°0 %
H - HD	20	1°762	1°725	10°0 %

Löslichesnicht-kontraktilen Eiweiß

Verglichene Tiergruppen	n	t _{emp.}	t _p	p
N - H	19	3°320	2°861	1°0 %
N - HD	19	0°964	-	-
H - HD	19	1°887	1°729	10°0 %

Im ganzen gesehen können wir also sagen, daß die Herzen der Tiere mit Aorteninsuffizienz, die unter einer chronischen Digitalisbehandlung standen, keine so großen Veränderungen in ihrer Eiweißzusammensetzung erfahren haben, wie die Tiere, die nicht behandelt wurden. Die Werte für Actomyosin und lösliches nicht-kontraktilen Eiweiß liegen zwischen denen der normalen und denen der nichtbehandelten Tiere mit Aorteninsuffizienz. Was das Herzgewicht betrifft, so scheint Digitalis in der verwendeten Dosierung, d.h. 1/20 mg pro Tier, auf das Ausmaß der Massenzunahme bei einer Aorteninsuffizienz mäßigen Grades keinen Einfluß zu haben.

Diskussion

Wir wollen unsere Ergebnisse mit denen anderer Autoren vergleichen und sehen, inwieweit wir mit ihnen übereinstimmen. Es wurde schon erwähnt, daß es einige Arbeiten gibt, in denen behauptet wird, daß eine chronische Digitalisierung allein schon genügt, um eine Herzhypertrophie hervorzurufen. Obwohl wir uns nicht direkt mit diesem Problem befaßt haben, ist es für uns doch interessant, da die Beantwortung dieser Frage ein wichtiger Beitrag zur Klärung des Gesamtbildes der Digitaliswirkung wäre.

Hare (3) arbeitete mit Ferkeln aus einem Wurf und teilte sie in zwei Gruppen mit je 5 Tieren ein. Zu Beginn des Versuches waren die Tiere zwei Monate alt; sie bekamen relativ sehr hohe Dosen Digitalis und wurden nach 4 1/2 Monaten geschlachtet.

Dabei kam er zu folgenden Ergebnissen:

Dig. Tier	Körp. Gew.	HerzGew.	Kontroll-T.	Körp. Gew.	HerzGew.
1 männl.	82, 25 lb.	5 Onz.	männl.	78 lb.*	5 Onz.
2 männl.	83 lb.	5, 75	männl.	78 lb.	5
3 weibl.	86 lb.	6	weibl.	87, 5 lb.	5, 5
4 männl.	70, 5 lb.	5, 5	weibl.	55 lb.	4
5 männl.	95, 5 lb.	6, 25	männl.	99 lb.	6, 25
Summe	417, 25 lb.	28, 5 Onz.		397, 5 lb.	25, 75

Hare zieht aus der Tabelle den Schluß, daß die Untersuchung ein Entstehen von Herzhypertrophie durch Digitalis zu beweisen scheine und die Anwendung der Droge bei Herzkranken direkt zur Entstehung einer kompensatorischen Hypertrophie beitragen kann.

In diesem Falle wurden also einfach die Körpergewichte und die Herzgewichte addiert, und die Werte der Digitalis-Tiere mit denen der Kontroll-Tiere verglichen. Wir sehen aber, daß sowohl die Körpergewichte als auch die Herzgewichte der einzelnen Tiere sehr schwanken, und daß der Gesamtunterschied zwischen Digitalis- und Kontroll-Tieren sehr gering ist. In diesem Falle von einer Herzhypertrophie sprechen zu wollen, scheint uns doch etwas gewagt.

Ähnlich sieht es mit der Arbeit von Whynn (4) aus, der seine Ver-

suche mit 20 Kaninchen durchführte. Er teilte sie in zwei Gruppen mit je 10 Tieren ein. Die eine Gruppe bekam 4 Monate lang eine steigende Dosis Digitalistinktur, die andere diente zur Kontrolle. Während der Versuchszeit starben zwei Tiere von jeder Serie, so daß nur noch 8 Digitalis- und 8 Kontroll-Tiere übrig blieben. Die Digitalis-Tiere zeigten Mangel an Lebhaftigkeit, Appetitlosigkeit und einen verminderten Glanz der Haare.

Bei der Sektion wogen die 8 Versuchsherzen zusammen 77,76 g, die Kontrollherzen 74,13 g.

Der Autor meint aus diesem Ergebnis den Schluß ziehen zu können, daß Digitalis eine geringe Hypertrophie hervorruft, fügt aber, wie wir schon erwähnt haben, hinzu: "Es scheint aber zweifelhaft, ob das Mittel für eine Herzhypertrophie im großen Maßstab bei Herzklappenfehler mitverantwortlich zu machen ist."

Auch hier liegt also kein deutliches Ergebnis vor, außerdem kann man aus dem Verhalten der Versuchstiere schließen, daß sie unter einer Digitalisüberdosierung litten, was natürlich die Ergebnisse stark beeinträchtigt.

Die Arbeit von Caro (5) haben wir schon einmal erwähnt. Er untersuchte 7 Kaninchen und 4 Hunde, die zu Beginn des Versuches erst 17 bzw. 14 Wochen alt waren. Die Tiere bekamen täglich bis zu 1 ccm Digalen bzw. Digitalysat. Der Versuch erstreckte sich über 2-3 Monate.

Bei den Kaninchen kam er zu folgenden Ergebnissen:

	<u>Tier 1</u>	<u>Tier 3</u>	<u>Tier 4 (Kontrolle)</u>	
Lebendgew.	1060 g	990 g	613 g	
Herzgewicht	2,857 g	2,42 g	1,88 g	
	<u>Vers. Tier</u>	<u>Kontr. Tier</u>	<u>Vers. Tier</u>	<u>Kontr. Tier</u>
Lebendgew.	1320 g	1300 g	880 g	750 g
Herzgewicht	3,4 g	3,0 g	2,59 g	1,925 g

Hunde

	<u>Vers. Tier</u>	<u>Kontr. Tier</u>	<u>Vers. Tier</u>	<u>Kontr. Tier</u>
Lebendgew.	4200 g	3950 g	6500 g	11500 g
Herzgewicht	31,62 g	21,89 g	49,80 g	63,97 g

Caro glaubt hieraus klar eine durch chronische Digitalisierung verursachte Herzhypertrophie ersehen zu können.

Zwar kann man grob gesehen hier eine Vergrößerung der digitalisierten Herzen feststellen, doch scheinen uns die Tier- und Herzgewichte zu unterschiedlich, um einen rechten Vergleich machen zu können. Außerdem muß erwähnt werden, daß ziemlich große Dosen Digitalis verabreicht wurden, und daß die Tiere noch sehr jung waren.

Bei der Sektion stellte sich heraus, daß einige dieser Tiere perikardische Ergüsse und sogar Aszites hatten. Bei einem Tier stellte man sogar histologisch einen parenchymatösen Schaden der Nieren fest. Die Ergebnisse dieses Versuches scheinen uns somit in ihrem Werte sehr beeinträchtigt.

Eine festere Grundlage haben unserer Ansicht nach die Versuche von Lothar Wendt (6), da er die Muskelfaserbreite der einzelnen Herzen untersuchte. Es liegen Ergebnisse von 27 Digitalis- und 20 Kontroll-Tieren vor (Meerschweinchen). Sie wurden zwischen 4 und 20 Wochen lang digitalisiert, verwendet wurde Digitalis-Asta und Pandigal.

Wendt untersuchte die Muskelfaserbreite an der Basis und der Spitze. Im Durchschnitt sind beim normalen Tier die Muskelfasern an Basis und Spitze gleich. Nach Digitaliseinwirkung ist hingegen im Mittel die Muskelfaserbreite an der Spitze größer als an der Basis. Wendt kommt zu dem Schluß, daß die Digitalisierung eine Hypertrophie der Spitzenfasern der linken Kammer verursacht.

Auch hier muß bemerkt werden, daß ziemlich hohe Digitalisdosen verabreicht wurden, nämlich 0,3 - 0,5 mg pro die. Im EKG sämtlicher Tiere trat eine ST-Senkung und Umkehr der T-Zacke auf. Man kann also bei diesen Versuchen nicht von therapeutischen Dosen sprechen und aus ihnen den Schluß ziehen, daß eine chronische Digitalisbehandlung eine Herzhypertrophie verursacht, wenigstens nicht in der üblichen Dosierung, die ja auf einem gesunden Herzen keine Wirkung im Sinne einer Mehrarbeit entfaltet.

Auch A. Metzeler (7) behauptet, daß Digitalis eine Herzhypertrophie verursachen kann. Im einzelnen kommt er zu folgenden Ergebnissen:

1. k-Strophanthin verursacht in Dosierungen von 2,5 - 100 γ / 100 g Körpergewicht (1/8000 bis 1/20 der Dosis letalis) bei Ratten schon nach 5tägiger Behandlung eine signifikante Gewichtszunahme der Nebennieren. Bei länger dauernder Behandlung (14-24 Tage) mit 65 - 100 γ /

100 g Körpergewicht Strophanthin kommt es neben der Hypertrophie der Nebennieren auch zu einer Hypertrophie des Herzens.

Die Versuche wurden mit Serien von 5-10 Tieren durchgeführt.

2. Am hypophysektomierten Tier verhindert Strophanthin (10 μ / 100 g) nicht nur die sonst auftretende Nebennierenatrophie, sondern führt zu einem Anstieg des relativen Nebennierengewichtes. Die Wirkung des Strophanthins auf die Nebennieren erfolgt also nicht über den Hypophysen-Vorderlappen.
3. Vergleichende Versuche mit Cortison DOCA sprechen dafür, daß an der durch Strophanthin verursachten Herzhypertrophie eine vermehrte Abgabe von Glucocorticoiden wesentlich beteiligt ist. Am epinephrektomierten Tier bleibt die nach Strophanthin sonst auftretende Herzhypertrophie auch bei langdauernder Behandlung (24 Tage) völlig aus. Für ihr Zustandekommen scheint deshalb die Mitwirkung von Corticoiden unabdingbare Voraussetzung zu sein. Metzeler meint außerdem, daß alle Maßnahmen, die zu einer Steigerung der Rindenfunktion führen, eine echte Herzhypertrophie erzeugen. Wir wollen diese Versuche nicht anzweifeln, obwohl sie nicht mit der Tatsache in Zusammenhang gebracht werden können, daß die Herzglycoside keinen Einfluß auf ein normales Herz haben, wenigstens nicht in den üblichen therapeutischen Dosen.

Es wäre ja möglich, daß bei der Ratte der Mechanismus ein anderer ist als bei Menschen oder anderen Tieren. Nach Metzeler wäre es ein im wesentlichen hormoneller Mechanismus, der Herzhypertrophie erzeugt. Ob dies auch beim Menschen zutrifft, ist fraglich, da die Glycosidwirkung bei ihm primär eine cardiale ist.

Auch wenn man tatsächlich durch eine chronische Digitalisierung eine Herzhypertrophie erzeugen könnte, sind wir der Ansicht, daß sie nur eine sehr geringe ist, und daß man sie nicht ohne weiteres mit der Hypertrophie vergleichen kann, die z. B. durch einen Klappenfehler verursacht wird.

Nun wollen wir die Arbeiten, die sich mit der Digitaliswirkung auf die Herzhypertrophie befassen, etwas näher betrachten.

Kuschinski (1) erzeugte bei Ratten eine Arbeitshypertrophie, indem er sie einem Schwimmtraining unterwarf, bzw. in einer Lauftrammel laufen ließ. Die Tiere bekamen außer einer Herzhypertrophie auch eine Nebennierenhypertrophie.

Kuschinski verabreichte nun einer Serie von Ratten jeweils vor dem Training 0,4 mg g-Strophanthin und kam zu dem Schluß, daß dadurch die Herz-

und Nebennierenhypertrophie vermindert wird. Er meint, daß Strophanthin die Leistung des Herzens so verbessert, daß einer Erschöpfung, d.h. relativen Insuffizienz vorgebeugt wird.

In unseren Versuchen haben wir gezeigt, daß Digitalis keinen Einfluß auf die gewichtsmäßige Herzhypertrophie ausübt. Wenn in der oben angeführten Arbeit das Gegenteil behauptet wird, so müssen wir sagen, daß diese Versuche nicht ohne weiteres mit den unseren vergleichbar sind, da es sich doch um eine Arbeitshypertrophie handelt, deren Zustandekommen auch andere Faktoren mitspielen, die nicht kontrolliert werden können. Die Versuchstiere mußten bis zur Erschöpfung schwimmen, bzw. laufen. Ein kräftiges Tier wird das viel leichter überstehen als ein schwächeres, das viel früher seine Reservekraft in Anspruch nehmen muß.

Wir haben hier auch keine sichere Kontrolle der tatsächlichen Herzbelastung und der zu erwartenden Herzhypertrophie. Deshalb müssen die Ergebnisse nur mit Vorbehalt als richtig angesehen werden.

Cloetta (2) untersuchte den Einfluß der chronischen Digitalisierung auf das normale und pathologische Herz.

Bei den Normalherzen kam er zu dem Ergebnis, daß Digitalis keinen Einfluß ausübt und daß es keine Hypertrophie hervorruft, obwohl die Versuche (an Kaninchen) ziemlich lang fortgesetzt wurden. Um die Verhältnisse am pathologischen Herz zu studieren, benutzte er Kaninchen, denen eine künstliche Aorteninsuffizienz beigebracht wurde. Eine Hälfte der Tiere bekam nach der Operation für die Dauer von 2-4 Monaten Digitalis, die andere Hälfte diente zur Kontrolle.

Es ergab sich, daß: "die sofortige Digitalisbehandlung auf die frische Endocarditis mit Ventilstörungen einen günstigen Einfluß ausübt, der sich sowohl in den anatomischen Größenverhältnissen als auch in der Leistungsfähigkeit äußerte". Bei den Digitalis-Tieren betrug der Größenzuwachs der Herzen ungefähr 30 %, bei den Kontroll-Tieren teilweise bis zu 80 %. Es scheint, so meint Cloetta, daß Digitalis zu einer günstigeren oder zweckmäßigeren Form der Herzhypertrophie verhilft.

Hier scheint also tatsächlich eine eindeutige Wirkung von Digitalis auf die Herzhypertrophie zu bestehen. Man muß aber bedenken, daß bei diesen Versuchen keine sichere Kontrolle des Ausmaßes des gesetzten Klappenfehlers möglich war, so daß die Herzhypertrophie in den verschiedenen Serien, erheblichen Schwankungen ausgesetzt sein konnte. Es ist nämlich nicht gleichgültig, ob nur eine Klappe verletzt ist, oder ob zwei in Mitleiden-

schaft gezogen worden sind. In diesem letzteren Falle werden die überlebenden Tiere natürlich eine viel größere Hypertrophie aufweisen.

Cloetta berichtet selbst, daß einige der Kontrolltiere Insuffizienzerscheinungen zeigten, und an Hydrops zugrunde gingen. Es lag also kein einheitliches Material zur Untersuchung vor.

Diese Fehlerquellen glauben wir dadurch weitgehend ausgeschaltet zu haben, daß wir nach jeder Operation die Blutdruckamplitude kontrollierten und nur Tiergruppen mit annähernd gleicher Druckamplitude verwendeten. Keines unserer Tiere zeigte die geringsten Anhaltspunkte, die auf eine beginnende Herzinsuffizienz gedeutet hätten.

Alle die Arbeiten, die wir bis jetzt besprochen haben, sind zwar interessant zur Klärung verschiedener Aspekte der Herzhypertrophie, und der Wirkung der Digitalisglycoside, sie befassen sich aber nicht direkt mit unserem Problem, nämlich der Wirkung der Digitalisglycoside auf die Eiweißzusammensetzung, des Myocards, das Bedingungen ausgesetzt ist, die zur Hypertrophie führen. In dem uns zugänglichen Schrifttum haben wir keine vergleichbaren Untersuchungen vorgefunden.

Erklärungs-Versuch

In unseren Versuchen haben wir festgestellt, daß der normale Herzmuskel eine ganz bestimmte Verteilung seiner einzelnen Eiweißkomponenten besitzt.

Bei der Herzhypertrophie wird diese Verteilung hauptsächlich in dem Sinne verändert, daß das Actomyosin, also die kontraktile Proteine Actin und Myosin zunehmen und das nicht-kontraktile Eiweiß abnimmt.

Dies erscheint uns ein logischer und folgerichtiger Prozeß zu sein. Ein krankes Herz mit einer Vermittlung wie in unserem Falle hat eine größere Arbeit zu leisten, da ein Teil des ausgestoßenen Blutes nach jeder Kontraktion wieder in die linke Kammer zurückfließt. Dadurch erfährt die Kammer eine größere Dehnung, die mit einer verstärkten Kontraktionsarbeit beantwortet wird.

Die bis heute am meisten akzeptierte Theorie über die Entstehung der Herzhypertrophie ist die, daß eine größere Dehnung mit einer verstärkten Kontraktion beantwortet wird, und daß, wenn diese Verhältnisse andauern, sich eine Hypertrophie bildet. In unserem Falle können wir noch hinzufügen, daß diese Hypertrophie nicht nur in einer einfachen Dickenzunahme der einzelnen Faser besteht, sondern daß sich die kontraktile Proteine stärker vermehren, während der nichtkontraktile Anteil abnimmt.

Diese vermehrten kontraktile Anteile ermöglichen dem Herzen, rein theoretisch, eine bessere Arbeitsleistung. Dies ist sicher bis zu einem gewissen Grad auch richtig, man muß aber bedenken, daß ein vermehrtes kontraktiles Substrat auch vermehrte Nahrungsstoffe benötigt. Diese sind aber nur bis zu einer gewissen Grenze vorhanden. Das Kapillarnetz nimmt bei der Hypertrophie nicht zu, wenigstens nicht in dem Ausmaß wie das zu ernährende Organ.

Es wurde schon erwähnt (Beikert (19)), daß eine mäßige Hypertrophie (rein größenmäßig) für die Herzleistung günstiger ist als eine sehr starke Hypertrophie. Wahrscheinlich gilt dies auch für das Actomyosin. Bis zu einer gewissen Grenze ist die Actomyosinvermehrung etwas durchaus zweckmäßiges und günstiges, wenn aber diese Vermehrung im Verhältnis zum vorhandenen energieliefernden Apparat zu groß wird, kann sich ein Insuffizient einstellen, auch wenn noch so viel kontraktile Substanz vorhanden ist.

Dieser Zustand der Herzhypertrophie wird, wie aus unseren Versuchen hervorgeht, durch eine chronische Digitalisierung beeinflusst und zwar in dem Sinne, daß ein digitalisiertes Herz sich in seiner Eiweißzusammensetzung mehr einem normalen als einem hypertrophen Herzen ähnelt. Dabei ist zu beachten, daß die Herzgewichtszunahme praktisch nicht beeinflusst wurde. Das Gesamteiweiß zeigt auch keine Veränderungen, ist also praktisch für die drei Versuchsserien gleich.

Wie kann man nun diese Ergebnisse erklären?

Wir sind nicht imstande etwas sicheres auszusagen, dazu sind die Kenntnisse über den eigentlichen Mechanismus der Digitaliswirkung und ihr genauer Angriffspunkt noch zu gering. Aus den bekannten Tatsachen kann man jedoch einige interessante Schlüsse ziehen.

Eine der wichtigsten Digitaliswirkungen besteht darin, daß eine raschere und stärkere Herzkontraktion ermöglicht wird. Dadurch wird das vermehrte Restblut vollständiger ausgeworfen und es entstehen günstigere Arbeitsbedingungen für das Herz. Dieser Effekt scheint, wie schon erwähnt, dadurch zustandezukommen, daß die Digitalisglycoside nicht wie man oft gedacht hat, zusätzliche Energie zur Muskelarbeit bereitstellen, sondern indem sie es dem Herzen ermöglichen, die vorhandene Energie besser auszunützen. Ob dies durch einen spezifischen Angriffspunkt am Actomyosin zustandekommt, wissen wir nicht. Die Vermutung liegt nahe, daß ein Herz, das unter diesen günstigeren Bedingungen arbeitet, das also mit der ihm zur Verfügung stehenden Energie und kontraktilen Substanz die vermehrte Belastung bewältigen kann, es nicht nötig hat, seine kontraktilen Proteine zu vermehren, wenigstens nicht in dem Ausmaß wie ein unbehandeltes Herz.

Warum wird dann aber nicht die Herzhypertrophie als solche mit der Digitalisbehandlung vermindert?

Wenn das kranke Herz unter Digitalisbehandlung tatsächlich in der Lage ist, mit dem ihm zur Verfügung stehenden Muskelsubstrat, die vermehrte Arbeit zu leisten, scheint doch die Herzhypertrophie etwas nutzloses, wenn nicht sogar schädliches.

Wir müssen bedenken, daß es so zu sein scheint, daß es nicht die Herzhypertrophie als solche ist, die das Herz befähigt, vermehrte Arbeit zu leisten. Es ist ja nach R. P. Grant (21) noch nicht einmal erwiesen, daß eine hypertrophische Faser stärker sei als eine normale.

Als ein wichtiges Argument dafür, daß die Herzhypertrophie als solche

nicht direkt mit der besseren Leistung in Beziehung steht, bringt er einige Fälle von Patienten, deren Herz ganz akut überbelastet wurde (z.B. bei der Ruptur eines Aneurysma-Dissecans, traumatische Verletzung des Ventrikel-septums etc.). Diese Patienten bekamen, soweit sie den ersten Schock überlebten, nach 2-3 Wochen eine Herzinsuffizienz mit Stauung und sie starben nach einigen Wochen, höchstens Monaten, mit einer bedeuten Herzhypertrophie.

Grant meint, daß wenn die Hypertrophie die Herzfunktion tatsächlich verbessern würde, müßten diese Patienten ihre größte Insuffizienz kurz nach dem Unfall gehabt haben, die mit der Entwicklung der Hypertrophie sich hätte kompensieren müssen. Dies war aber nie der Fall.

Man kann hierüber denken wie man will, wir wollten nur zeigen, daß die Herzhypertrophie wahrscheinlich auch eine andere Funktion hat als die bloße Kraftsteigerung des Herzens. Dies hat man auch schon früher erkannt, und so lesen wir bei H. Dietlen (22): "Dauernd zunehmende Beanspruchung der Erweiterungsfähigkeit der Kammer bei Fortdauer irgendwelcher Ursachen (Klappenfehler etc.) würde zu Graden der Verdünnung der Kammerwand führen unter denen Zunahme der Dehnbarkeit, Abnahme der Kontraktilität, also Verschlechterung der Herzarbeit eintreten müßte. Durch den, unter Voraussetzungen, die wir im einzelnen noch nicht kennen, zwangsweise erfolgenden Eintritt von Hypertrophie wird die Herzwand trotz der vorgeschriebenen diastolischen Erweiterung einen Grad von Dicke erhalten, der vermutlich zunächst ein Weiterarbeiten unter den früheren dynamischen Bedingungen, also mit erhaltener Reservekraft gewährleistet."

Er zieht daraus den Schluß, daß die Herzhypertrophie innerhalb bestimmter Grenzen etwas durchaus Zweckmäßiges und Günstiges ist.

Bei unseren Versuchstieren, die mit Digitalis behandelt wurden, können wir annehmen, daß sie trotz der Behandlung eine größere diastolische Füllung der Kammer hatten als ein Normaltier. Durch die Behandlung wird ja nicht der Herzfehler als solcher beseitigt, sondern der Herzmuskel arbeitet in einer rationelleren Weise. Die diastolische Füllung dürfte dabei aber unbeeinflusst bleiben, solange das Herz nicht insuffizient ist.

Wenn man es so betrachtet, ist es nicht verwunderlich, daß die Herzen trotz der Behandlung hypertrophierten, da ihre Fasern in der linken Kammer dauernd einer größeren Dehnung ausgesetzt waren, und diese Dehnung scheint ja eine der wichtigsten Ursachen zur Entstehung einer Herzhypertrophie zu sein.

Man muß auch bedenken, daß die von uns erzielte Hypertrophie in beiden Fällen, also bei unbehandelten und behandelten Tieren, mit Aorteninsuffizienz nur eine mäßige war. Es wäre durchaus möglich, daß Digitalis das Entstehen einer größeren Hypertrophie verhindert, gerade dadurch, daß es durch die Leistungssteigerung des Herzens die Größe der Restblutmenge beeinflußt.

Aus den Ergebnissen unserer Versuche glauben wir den Schluß ziehen zu können, daß Digitalis in einer chronischen Form verabreicht einen günstigen Einfluß auf ein Herz mit einer Aorteninsuffizienz ausübt. Dieser günstige Einfluß äußert sich dadurch, daß die Hypertrophie in diesem Falle durch ein harmonischeres Wachstum der einzelnen Herzmuskelfasern zustandekommt. Diese Fasern ähneln in ihrer Eiweißzusammensetzung eher denen eines normalen Herzens, als denen eines unbehandelten, hypertrophischen Herzens.

Zusammenfassung

Es wurde die Frage untersucht ob eine fortlaufende Behandlung mit einem Digitalisglycosid (Digitoxin) die Hypertrophie des Herzmuskels bei einem künstlich angelegten Herzklappenfehler zu beeinflussen vermag.

Zum Vergleich dienten einerseits 10 normale Kontrolltiere und 8 unbehandelte Tiere mit künstlicher Aorteninsuffizienz. Fünf operierte Tiere erhielten vom Operationstermin an sechsmal in der Woche 0,05 mg Digitoxin. Etwa ein halbes Jahr nach der Operation wurden bei behandelten und unbehandelten Tieren folgende Eiweißfraktionen nach der Kjeldahlmethode bestimmt:

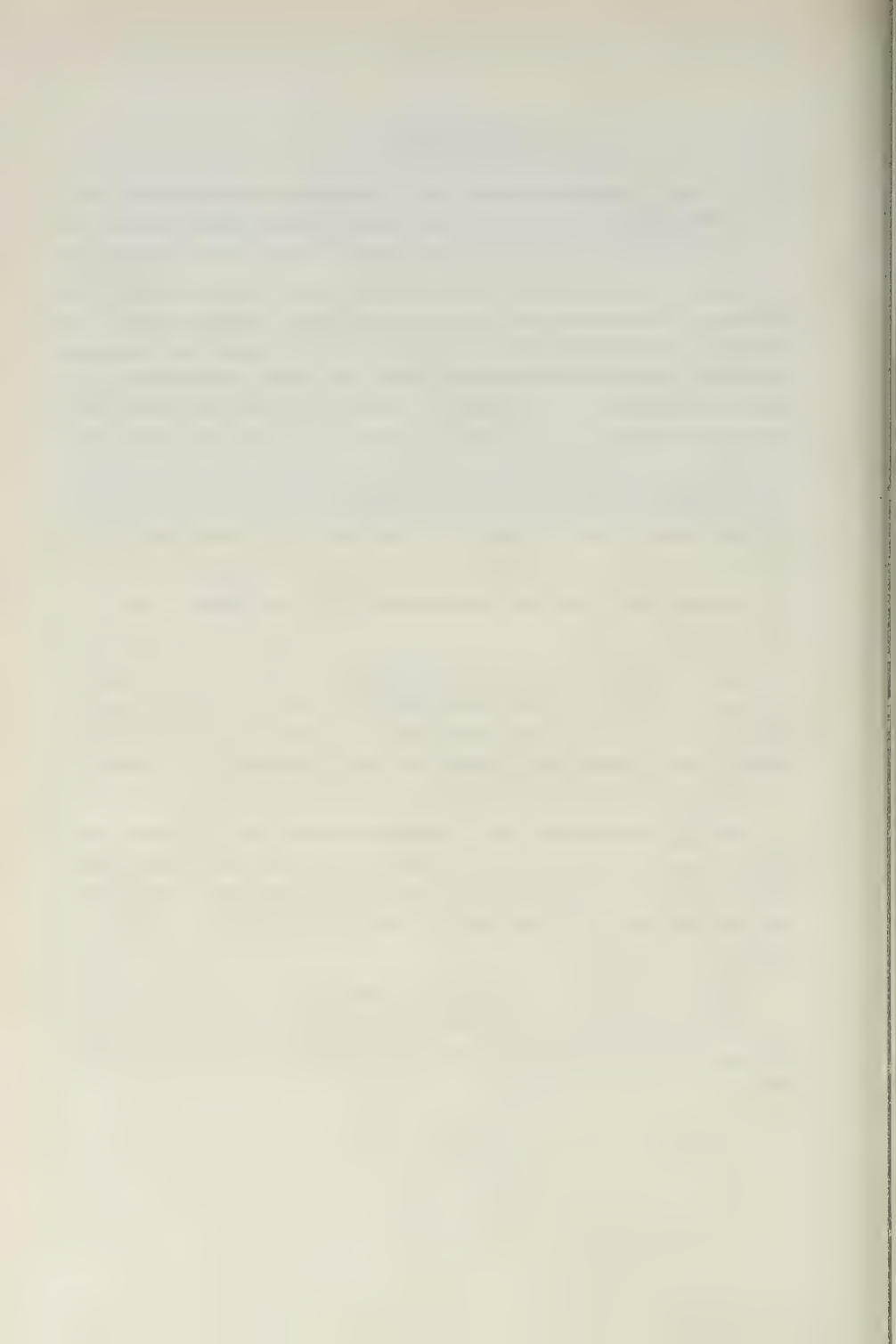
1. Gesamteiweiß; 2. unlösliches (Gerüst) Eiweiß; 3. lösliches Eiweiß und 4. Actomyosin. Aus der Differenz zwischen dem löslichen Eiweiß und dem Actomyosin wurde die lösliche nicht-kontraktile Eiweißfraktion berechnet.

Der Vergleich zwischen unbehandelten und behandelten Tieren ergab folgendes:

Das Herzgewicht, sowie das Verhältnis zwischen Herzgewicht (g) / Tiergewicht (kg) wurde durch die Digitalisbehandlung nicht sicher beeinflusst. Ebenso blieb der Gesamteiweißgehalt bezogen auf das Feuchtgewicht unbeeinflusst. Unterschiede ergaben sich jedoch hinsichtlich der mengenmäßigen Zusammensetzung der einzelnen Eiweißfraktionen:

Der Actomyosinanteil der bei unbehandelten Tieren gegenüber den Kontrolltieren signifikant erhöht war, zeigte bei den behandelten Tieren eine deutlich geringere Zunahme, während die entsprechende Verminderung des löslichen, nicht-kontraktilen Eiweißanteiles bei den behandelten Tieren geringer war.

Es wird der Schluß daraus gezogen, daß Digitalis die Umbauvorgänge in der Herzmuskelfaser bei der Entstehung der Hypertrophie zu beeinflussen vermag, indem die Massenzunahme harmonischer erfolgt als ohne Behandlung.



Literatur-Verzeichnis

1. Kuschinski, G. Klin. Wschr., Heft 31/32 (1947) 502
2. Cloetta, M. Therap. Gegenw. 10 (1908) 437
3. Hare, R. Medical and Surg. Reporter, Philadelphia,
Dez. 1897
4. Whynn, F. Journal of American Med. Ass.
Vol. XLIII 164
5. Caro, A. Zschr. klin. Med. 70 (1910) 393
6. Wendt, L. Virchow-Arch. path. Anat. 320 (1951) 291
7. Metzeler, A. v. Naunyn-Schmiedebergs Arch. exper. Path.
222 (1954) 352
8. Linzbach, A. J. Virchow-Arch. path. Anat. 314 (1947) 534
9. Albrecht, E. Zitiert nach Mönckeberg (10)
10. Mönckeberg, J. G. Handbuch der speziellen pathologischen
Anatomie und Histologie. 2 (1924) 360
11. Frank, A. Zschr. exper. Med. 115 (1950) 677
12. Rothlin, E. und Bircher, R. Erg. inn. Med. 5 (1954) 457
13. Rzentkowski, C. Zschr. klin. Med. 70 (1910) 337
14. Emmerich, E. und Domagk, G. Klin. Wschr. 3/2 (1924) 62
15. Benson, E. Bulletin of the University of Minnesota,
Hospitals and Minnesota medical Foundation,
Friday, January 14, 1955
16. Büchner, F. Verh. Dtsch. Ges. Kreisl. -Forsch. 16 (1950)
17. Rothlin, E. Fortschritte der Kardiologie.
Sep. Vol. I (1956)
18. Waser, P. G. Cardiologia 29 (1956) 214
19. Beickert, A. Arch. Kreislaufforsch. 21 (1954) 115

20. Weizsäcker, V. Pflügers Arch. Physiol. 141 (1911/12) 457
21. Grant, R. P. Amer. Heart. J. 46 (1953) 154
22. Dietlen, H. Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, VII/1 (1926) 317
23. Tenderich Dissertationarbeit (1958)

Es sei mir gestattet, dem Direktor der medizinischen
Poliklinik der Universität München,

Herrn Professor Dr. Walter Seitz
für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Hause ergebenst
zu danken.

Mein ganz besonderer Dank gebührt

Herrn Priv. Doz. Dr. H. Nowy
für die Überlassung des Themas, für sein in jeder Weise
großzügiges Entgegenkommen und das Interesse, das er der
Durchführung der Arbeit entgegengebracht hat.



Lebenslauf

Als zweites Kind des Konsuls Manuel Utreras Gomez und seiner Gattin Margarete Utreras, geborene Eichler, wurde ich am 3. 6. 1933 in Quito, Ecuador, geboren.

Infolge der diplomatischen Tätigkeit meines Vaters siedelten wir schon 2 Jahre später nach Holland über, wo ich 1940 die erste Klasse der Volksschule in Amsterdam besuchte. Zurückgekehrt nach Quito ging ich zunächst 1 Jahr ins Colegio Aleman (Deutsche Volksschule), dann 4 Jahre ins Colegio La Salle, wo ich 1946 in die Oberschule übertrat. Eine weitere Versetzung meines Vaters führte uns für 1 Jahr nach Wien. Dort besuchte ich während dieser Zeit die Oberrealschule. Nach weiteren 3 Jahren Oberschule - wieder in Quito - legte ich mein Abitur am Colegio San Gabriel ab und begann anschließend mit dem Studium der Medizin an der Universität Central in Quito. An dieser Hochschule blieb ich 3 Jahre und absolvierte mit Erfolg die jeweils am Ende des Trimesters vorgeschriebenen Prüfungen. 1954 kam ich nach Deutschland, wo ich 5 Semester an der medizinischen Fakultät der Universität München studierte und schließlich im Juni 1957 das Staatsexamen mit der Note "Sehr gut" ablegte.

Armin Utreras E.

